

明 細 書

無菌配合製剤

技術分野

- [0001] 本発明は、薬効原料を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一薬効原料が2室以上に分配収容されている無菌配合製剤に関する。

背景技術

- [0002] 経口・経腸管栄養補給が不能または不十分な患者には、静脈を経て、高カロリー輸液の投与がおこなわれている。このときに使用される輸液製剤としては、糖製剤、アミノ酸製剤、電解質製剤、混合ビタミン製剤、脂肪乳剤等が市販されており、病態等に応じて用時に病院で適宜混合して使用されていた。しかし、病院におけるこのような混注操作は煩雑なうえに、かかる混合操作時に細菌汚染の可能性が高く不衛生であるという問題がある。このため、例えば連通可能な隔壁手段で区画された複数の室を有する輸液容器が開発され病院で使用されるようになった。さらに、静脈注射により患者に投与される薬効原料には、予め混合、溶解されると望ましくない経時変化が生じる不安定なものがある。例えばアミノ酸含有溶液とブドウ糖含有溶液とを同じ室に収容して保存しておく、いわゆるメイラード反応によって混合液が褐変する。脂肪乳剤と電解質溶液とを同じ室に収容して保存しておく、脂肪分が凝集したり、また炭酸塩含有溶液とカルシウム塩含有溶液あるいはマグネシウム塩含有溶液が同じ室に収容され保存されると炭酸カルシウムあるいは炭酸マグネシウムの沈殿が生成する等、望ましくない変化を起こす。このような問題も薬効原料を複数室に分離して保存し、投与直前に薬効原料を混合して患者に投与することによって解決することができる。このような問題に対し、予め混合されると望ましくない薬効原料を、異なる室に収容し保存する複数室からなる製剤が開発されている。このような製剤として例えば、1リットル容プラスチック容器に炭酸水素ナトリウム、10ミリリットル容ガラスバイアルに塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを配合したサブラッド-B(扶桑薬品工業(株式会社))、あるいは、例えば隔壁で区画された複数の室を有するプラスチック容器の異なる室にアミノ酸と糖液を分離し収容したアミノトリパ(株式会社大塚製薬工場)等が

挙げられる。

[0003] このように従来、予め混合されると望ましくない薬効原料を互いに異なる室に分離して保存され、投与直前にこれらの薬効原料が混合されて患者に投与される。この種の投与に用いられる輸液容器には、例えば合成樹脂フィルムで形成した容器本体内に薬効原料を分配し、収容するための複数の室を形成したものがある(例えば、特許文献1)。上記の輸液容器は、複数の薬効原料を互いに隔離して保存でき、使用の際には隔壁を連通して無菌状態で容易に混合・溶解できる利点がある。しかしながら、この連通操作をし忘れて一方の薬効原料のみを患者に投与してしまうというミスが生じることがある。互いに異なる室に分離され保存されている薬効原料が適切に混合されて患者に投与される場合には、混合後の薬効原料含有溶液の例えばカリウムイオン濃度や浸透圧比等が投与に適した範囲に設定されているが、上記ミスにより一方の液のみが患者に投与されてしまうと、患者が生命の危機に曝される場合がある。例えば電解質としてのカリウムイオンを高濃度で含有する薬効原料が複数室の一室に収納されている輸液製剤の場合において、連通操作忘れのミスにより、一室の薬効原料(高濃度のカリウムイオン)のみが投与されることになる。カリウムイオン濃度が過度に高いと、患者が高カリウム血症をきたし、最悪の場合には心停止により死に至る恐れもある。また、複数室の一室に分配され収容されている薬効原料含有溶液の浸透圧比が過度に大きいかあるいは小さい場合、室の連通操作をし忘れて混合することなくその薬効原料含有溶液のみを患者に投与してしまうというミスが発生すると、患者に甚大な血管痛を起こさせたり、患者の血液中の赤血球の破壊等が起こり、患者が重篤な事態に陥る。したがって、医療現場では上記の問題点を解消し、医療過誤による生体への悪影響を排除する無菌配合製剤が求められている。

特許文献1:特開2002-136570号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は上記の問題点を解消し、医療過誤による生体への悪影響を排除する無菌配合製剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題に対して鋭意検討を行った結果、薬効原料を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一薬効原料を2室以上に分配し収容することを特徴とする無菌配合製剤を創製することに成功すると共に、それがこれまでに開発されたものが有する複数の室の連通操作忘れによる上記した問題点を一挙に解決することを知見した。さらに検討を重ねて本発明を完成させるに至った。

[0006] すなわち、本発明は、

- (1) 用時混合する無菌配合製剤であって、同一薬効原料が2室以上に分配され収容されていることを特徴とする無菌配合製剤、
 - (2) 複数室が1容器に設置されているかまたは2容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする上記(1)に記載の無菌配合製剤、
 - (3) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効原料含有溶液の浸透圧比が0.5〜8の範囲に調整されていることを特徴とする上記(1)または(2)に記載の無菌配合製剤、
 - (4) 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする上記(3)に記載の無菌配合製剤、
 - (5) 複数室に配合され収容されている同一薬効原料がナトリウム塩または/および糖類であることを特徴とする上記(3)に記載の無菌配合製剤、
 - (6) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効原料含有溶液中のカリウムイオン濃度が40mEq/L以下に調整されていることを特徴とする上記(1)または(2)に記載の無菌配合製剤、
 - (7) 複数室に分配され収容された同一薬効原料がカリウム塩であることを特徴とする上記(6)に記載の無菌配合製剤、および
 - (8) 容器が、複数室の隔壁を用時開通し、薬効原料を無菌的に混合できるプラスチック製容器であることを特徴とする上記(1)〜(7)のいずれかに記載の無菌配合製剤、
- に関する。

発明の効果

[0007] 本発明の無菌配合製剤は、複数室に收容される各液剤の浸透圧比やカリウムイオン濃度等が適切な範囲に調整されているため、過誤により一室の液のみが患者に投与されたとしても、低浸透圧による溶血や、高カリウム血症等をきたしたりする恐れがないので、過誤による生体への悪影響を抑制することができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]本発明にかかる無菌配合製剤の一実施態様で用いる気体透過性プラスチック容器の平面図である。

符号の説明

- [0009] 1 プラスチック容器
2 外装袋
3 隔壁(連通可能部)
4 薬効原料含有溶液收容室A
5 薬効原料含有溶液收容室B
6 投与薬効原料含有溶液流出口

発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下、本発明の実施の形態を説明する。

本発明にかかる無菌配合製剤においては、薬効原料が液剤として複数室に分離して保存され、用時混合される無菌配合製剤であって、同一薬効原料が2室以上に分配され收容されていることを特徴とする。本発明において「複数室に分離して保存」とは、複数室が1容器に設置され該容器の各室に分離して保存されていてもよく、また複数室が2容器以上に分かれて設置され該2以上の容器に分離して保存されていてもよいことをいう。複数室が2容器以上に分かれて設置されている場合、かかる容器の材質、形態等は、特に限定されるものではなく、公知のものを用いてよい。具体的には、かかる容器として、例えばガラスアンプル、ガラスバイアル、ガラスボトル、プラスチック製アンプル、プラスチック製ボトルまたはプラスチック製バック等が挙げられ、これらの容器から選ばれる2以上の容器の組み合わせでよい。選ばれる2以上の容器に分配され收容されている薬効原料が用時混合されるようになっていればよい。例えば細管等で連結されており、該細管等を押圧することにより容器に分配され收容さ

れている薬効原料が混合されて、患者に投与されるようになっている場合等がある。

また、複数室が1容器に設置されている場合、例えば容器の2以上の室が隔壁(連通可能部)により区画され、容器の一室を外部より押圧することにより当該室が隣接する他の室と連通する容器が、好適な例として挙げられる。さらに、容器を2以上の室に区画する隔壁に破断可能な流路閉塞体が設けられている構造のもの等が挙げられる。このような容器としては、例えば、特開平06-105905号公報、特開平06-286087号公報、特公平07-41071号公報、特開平07-155361号公報、特開平08-215287号公報、特開2002-080048号公報等に記載の容器等が好ましく挙げられる。

[0011] 本発明にかかる無菌配合製剤は、上述のような2容器以上に分かれて設置されている複数室かまたは隔壁手段で区画されている1容器に設置されている複数室に薬効原料を含有する液剤が分離して保存され、用時混合する無菌配合製剤において、同一薬効原料が2室以上に分配し収容されていることを特徴とする。さらに2室以上に分配し収容されている同一薬効原料がカリウム塩、ナトリウム塩または糖類であることを特徴とする。この場合、カリウム塩、ナトリウム塩または糖類から選ばれる1以上が同室に分配され収容されていてもよい。このようにすることにより、上記した医療過誤による生体への悪影響を排除することができる。本発明において、薬効原料とは、通常使用される輸液、各種透析液、眼内灌流・洗浄液、心臓灌流液、心筋保護液、腹腔洗浄液または臓器保存剤等の組成成分(ただし、安定化剤およびpH調整剤は除く。)、特に電解質および糖をいう。

[0012] 本発明において、薬効原料含有溶液を構成する液剤中のナトリウム塩としては、公知の化合物を用いることができ、例えば塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、硫酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、酢酸ナトリウム、硼砂および乳酸ナトリウム等を挙げることができる。上記ナトリウム塩は水和物(例えば1/2水和物、1水和物、2水和物、3水和物、4水和物、6水和物等)の形態であってもよい。これらナトリウム塩は、通常、例えば注射用蒸留水等に溶解して液剤、好ましくは水溶液とすることができる。

[0013] 本発明において、薬効原料含有溶液中に用いられる糖としては、従来から各種輸

液に慣用されるものでよく、例えば具体的にブドウ糖、フルクトース、マルトース等の還元糖が好ましく、特に血糖管理などの観点から言えば、ブドウ糖を用いるのが好ましい。これらの還元糖は2種以上を混合して用いてもよく、さらにこれらの還元糖にソルビトール、キシリトール、またはグリセリン等を加えた混合物を用いてもよい。糖の溶媒としては、通常、注射用蒸留水が用いられる。公知の糖質輸液を用いてよい。尚、上記したナトリウム塩および糖類が、例えば2容器以上に分かれて設置されている複数室の2以上の同じ室または1容器に連通可能な隔壁手段で区画され設置されている複数室の2以上の同じ室に分配され収容されていてもよく、ナトリウム塩あるいは糖類が別々に、これら複数室の2以上の室に分配され収容されていてもよい。

[0014] 本発明において、2室以上に分配し収容される薬効原料含有液剤は、浸透圧比が約0.5〜8、好ましくは約1〜5、より好ましくは約1〜3の範囲となるよう分配されるのがよい。

[0015] 本発明において、薬効原料含有溶液を構成する液剤中のカリウム塩としては、公知の化合物を用いることができ、例えば塩化カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、グリセロリン酸カリウム、硫酸カリウム、乳酸カリウム等が挙げられる。薬効原料含有溶液を構成する液剤中のカリウムイオン濃度は通常約40mEq/L以下、好ましくは約2mEq/L〜40mEq/Lである。上記カリウム塩は水和物(例えば1/2水和物、1水和物、2水和物、3水和物、4水和物、6水和物等)の形態であってもよい。カリウム塩は、通常、例えば注射用蒸留水等に溶解して液剤、好ましくは水溶液とすることができる。

[0016] 本発明にかかる無菌配合製剤は、糖が含まれている室と異なる室に重炭酸塩を含むことができる。重炭酸塩としては、例えば炭酸水素ナトリウムが挙げられる。重炭酸塩の溶媒としては、通常、注射用蒸留水が用いられる。重炭酸塩を含溶する液と糖を含む溶液の両室に上記した同一薬効原料を分配し、上記浸透圧比または／およびカリウムイオン濃度となるよう調整される。

[0017] 本発明にかかる無菌配合製剤は、糖が含まれている室と異なる室にアミノ酸を含むことができる。用いられるアミノ酸として、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、塩酸L-リジン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-

ーシステイン、L-チロジン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸を挙げることができる。使用される各アミノ酸は、一般のアミノ酸輸液と同様、純粋結晶状アミノ酸であるのが好ましい。これらは、通常、遊離アミノ酸でなくてもよく、薬理学的に許容される塩、エステル、N-アシル誘導体、2種のアミノ酸の塩やペプチドの形態で用いることもできる。アミノ酸の溶媒としては、通常、注射用蒸留水が用いられる。従来公知のアミノ酸輸液を用いてよい。かかる場合も、アミノ酸を含溶する液と糖を含む溶液の両室に上記した同一薬効原料を分配し、上記浸透圧比または／およびカリウムイオン濃度となるよう調整される。

[0018] 本発明にかかる無菌配合製剤は、さらにビタミンを含むことができる。例えば2容器以上に分かれて設置されている複数室の1または2以上の室、または1容器に設置されている複数室の1または2以上の室にビタミンを溶解して収容してもよいし、さらに、これとは別にビタミン収容容器を収納させて、これにビタミンを収容することもできる。かかるビタミン収容容器は、それを収納している室と、外部からの押圧によって他の室と連通可能であることが好ましい。その手段は、上述のような公知手段を用いてよい。またビタミン収容容器の水溶液は適宜上記同一薬効原料を分配し、上記浸透圧比または／およびカリウムイオン濃度となるよう調整される。

[0019] 上記ビタミン収容容器に充填されているビタミン溶液としては、公知のものであってよい。具体的には、上記ビタミン収容容器に脂溶性ビタミン溶液を充填する場合が挙げられる。前記脂溶性ビタミンとしては、例えばビタミンA、ビタミンDまたはビタミンEが挙げられ、所望によりビタミンKを配合することもできる。ビタミンAとしては、例えばパルミチン酸エステル、酢酸エステル等のエステル形態が挙げられる。ビタミンDとしては例えばビタミンD₁、ビタミンD₂、ビタミンD₃ (コレカルシフェロール) およびそれらの活性型 (ヒドロキシ誘導体) が挙げられる。ビタミンE (トコフェロール) としては、例えば酢酸エステル、コハク酸エステル等のエステル形態が挙げられる。ビタミンK (フィトナジオン) としては、例えばフィトナジオン、メナテトレノン、メナジオン等の誘導体が挙げられる。

[0020] 上記ビタミンは、ビタミン収容容器に限定されず、例えば投与薬効原料含有溶液を

構成する薬効原料が分配され収容されている薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)または薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)に含有されていても良い。

- [0021] 薬効原料含有溶液の製造にあたり、適宜安定化剤やpH調整剤を使用できることはいうまでもない。安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムまたはエチレンジアミン等が挙げられる。pH調整剤としては、塩基または酸が使用される。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、酸としては、例えば塩酸等の無機酸、例えばコハク酸、酢酸、クエン酸等の有機酸等が挙げられ、特に有機酸が好ましい。
- [0022] 本発明の無菌配合製剤において、容器が有する室への、例えば薬効原料含有溶液の充填、収容は、常法に従って行うことができ、例えば不活性ガス雰囲気下で薬効原料含有溶液を各室へ充填後、施栓し、加熱滅菌する方法が挙げられる。ここで、加熱滅菌は、高圧蒸気滅菌、熱水シャワー滅菌等の公知の方法を採用することができる。必要に応じて二酸化炭素、窒素、ヘリウムガス等の不活性ガス雰囲気中で行うことができる。
- [0023] 本発明の無菌配合製剤において、複数室が2容器以上に分かれて設置されている場合、薬効原料を収容する複数容器のうち、少なくとも1容器がガラス製容器であってよい。
- [0024] また、本発明の無菌配合製剤において、複数室が1容器に設置されている場合、例えば薬効原料を収容する室が連通可能で、容器の複数室の隔壁を用時開通でき、薬効原料を無菌的に混合できるプラスチック製容器であるのが好ましい。
- [0025] 連通可能な複数室を有するプラスチック製容器における各室の形成材料としては、貯蔵する薬効原料の安定性上問題のない樹脂であればよく、比較的大容量の室を形成する部分は、柔軟な熱可塑性樹脂、例えば軟質ポリプロピレンやそのコポリマー、ポリエチレンまたは／およびそのコポリマー、酢酸ビニル、ポリビニルアルコール部分ケン化物、ポリプロピレンとポリエチレンもしくはポリブテンの混合物、エチレン-プロピレンコポリマーのようなオレフィン系樹脂もしくはポリオレフィン部分架橋物、スチレン系エラストマー、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル類もしくは軟質塩化

ビニル樹脂等、またはそれらのうち適当な樹脂を混合した素材、またはナイロン等他の素材も含めて前記素材を多層に成型したシート等が利用可能である。

[0026] さらに、1容器に複数室が設置されている場合または2以上の容器に複数室が分かれて設置されている場合のいずれの無菌配合製剤においても、上記容器の室に分配され収容されている、例えば薬効原料含有溶液を、変質、酸化等から確実に防止するために、容器を脱酸素剤と共にバリア性外装袋で包装することができる。とりわけ、1容器に複数室が設置されている場合で、例えば容器が有する複数室の隔壁が易剥離シールにより形成されたものを採用した場合には、この容器は、外圧により隔壁が連通しないように易剥離シール部分を二つ折りにした状態(折りたたまれた状態)でバリア性外装袋に封入されるのが好ましい。また、必要に応じて上記した不活性ガス充填包装等を行うこともできる。

[0027] バリア性外装袋の材質としては、一般に汎用されている各種材質のフィルム、シート等を使用できる。その具体例としては、例えばエチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリエステル等、またはこれらの少なくとも1種を含む材質からなるフィルム、シート等が挙げられる。

[0028] 上記外装袋と容器とのあいだの空間部に封入される脱酸素剤を使用してもよく、そのような脱酸素剤としては、例えば、(1)炭化鉄、鉄カルボニル化合物、酸化鉄、鉄粉、水酸化鉄またはケイ素鉄をハロゲン化金属で被覆したもの、(2)水酸化アルカリ土類金属もしくは炭酸アルカリ土類金属、活性炭と水、結晶水を有する化合物の無水物、アルカリ性物質またはアルコール類化合物と亜ニチオン酸塩との混合物、(3)第一鉄化合物、遷移金属の塩類、アルミニウムの塩類、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属を含むアルカリ化合物、窒素を含むアルカリ化合物またはアンモニウム塩と亜硫酸アルカリ土類金属との混合物、(4)鉄もしくは亜鉛と硫酸ナトリウム・1水和物との混合物または該混合物とハロゲン化金属との混合物、(5)鉄、銅、スズ、亜鉛またはニッケル;硫酸ナトリウム・7水和物または10水和物;およびハロゲン化金属の混合物、(6)周期律表第4周期の遷移金属;スズもしくはアンチモン;および水との混合物または該混合物とハロゲン化金属との混合物、(7)アルカリ金属もしくはアンモニウム

の亜硫酸塩、亜硫酸水素塩またはピロ亜硫酸塩；遷移金属の塩類またはアルミニウムの塩類；および水との混合物等を用いることができる。本発明においては、これら公知物の中から、所望により適宜に選択することができる。また、脱酸素剤としては、市販のものを用いることができ、かかる市販の脱酸素剤としては、例えば「エージレス」（三菱ガス化学社製）、「モデュラン」（日本化薬社製）、「セキユール」（日本曹達社製）、「タモツ」（王子化工社製）等が挙げられる。上記脱酸素剤としては、粉末状のものであれば、適当な通気性の小袋に入れて用いるのが好ましく、錠剤化されているものであれば、包装せずにそのまま用いてもよい。

[0029] なお、上記の本発明の無菌配合製剤は、例えば解毒剤、人工腎臓透析液、腹膜透析液、輸液剤、根管拡大剤（歯科用）、人工髄液、眼内灌流液、心臓灌流液、心筋保護液、腹腔洗浄液、臓器保存液等として有用である。また、本発明の製造方法は、上記各種薬液の製造方法に利用できる。

[0030] 以下、実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

[0031] 塩化カルシウム0.09g、塩化マグネシウム0.11g、塩化ナトリウム1.20gおよびブドウ糖0.31gを注射用蒸留水に溶解して全量が150mLになるようにして、ブドウ糖溶液を得た（これをX液と称する）。次いで、炭酸水素ナトリウム0.97g、リン酸二水素カリウム0.08g、塩化ナトリウム2.38gおよび塩化カリウム0.07gを注射用蒸留水に溶解して全量が350mLになるようにして、溶液を得た（これをY液と称する。）。これらのX液およびY液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図1）の薬効原料含有溶液収容室A（図1中の符号4）および薬効原料含有溶液収容室B（図1中の符号5）にそれぞれX液150mLおよびY液350mLずつ充填し、閉塞した。このX液およびY液を充填した容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装（図1中の符号2）を行い、無菌配合製剤を得た。

[0032] [比較例1]

塩化カルシウム0.09g、塩化マグネシウム0.11gおよびブドウ糖0.31gを注射用

蒸留水に溶解して全量が150mLになるようにして、ブドウ糖溶液(これをX液と称する)を得た。次いで、炭酸水素ナトリウム0.97g、リン酸二水素カリウム0.08g、塩化ナトリウム3.58gおよび塩化カリウム0.07gを注射用蒸留水に溶解して全量が350mLになるようにして、溶液(これをY液と称する。)を得た。これらのX液およびY液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器(図1)の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)にそれぞれX液150mLおよびY液350mLずつ充填し、閉塞した。このX液およびY液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

実施例1および比較例1で調製した無菌配合製剤について、調製1週間後にそれぞれの容器の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)に収容されているX液とY液を混合した。混合前の実施例1のX液およびY液、混合前の比較例1のX液およびY液、実施例1のX液とY液を混合した溶液および比較例1のX液とY液を混合した溶液についてそれぞれ浸透圧比を測定し、その結果を表1に示した。尚、浸透圧比は第十四改正日本薬局方一般試験法、浸透圧測定法に基づいて測定された。

[0033] [表1]

		実施例 1		比較例 1	
X 液	処方 (150 ml)	塩化カルシウム	0.09g	塩化カルシウム	0.09g
		塩化マグネシウム	0.11g	塩化マグネシウム	0.11g
		ブドウ糖	0.31g	ブドウ糖	0.31g
		塩化ナトリウム	1.20g		
	浸透圧比*	1.0		0.1	
Y 液	処方 (350 ml)	炭酸水素ナトリウム	0.97g	炭酸水素ナトリウム	0.97g
		リン酸二水素カリウム	0.08g	リン酸二水素カリウム	0.08g
		塩化ナトリウム	2.38g	塩化ナトリウム	3.58g
		塩化カリウム	0.07g	塩化カリウム	0.07g
	浸透圧比*	1.0		1.4	
X 液と Y 液の 混合液	処方 (500 ml)	塩化カルシウム	0.09g	塩化カルシウム	0.09g
		塩化マグネシウム	0.11g	塩化マグネシウム	0.11g
		ブドウ糖	0.31g	ブドウ糖	0.31g
		炭酸水素ナトリウム	0.97g	炭酸水素ナトリウム	0.97g
		リン酸二水素カリウム	0.08g	リン酸二水素カリウム	0.08g
		塩化ナトリウム	3.58g	塩化ナトリウム	3.58g
		塩化カリウム	0.07g	塩化カリウム	0.07g
	浸透圧比*	1.0		1.0	

(注) * : 生理食塩液に対する浸透圧比

実施例 2

[0034] L-ロイシン2.10g、L-イソロイシン1.20g、L-バリン1.20g、塩酸L-リジン1.97g、L-トレオニン0.86g、L-トリプトファン0.30g、L-メチオニン0.59g、L-フェニルアラニン1.05g、L-システイン0.15g、L-チロジン0.08g、L-アルギニン1.58g、L-ヒスチジン0.75g、L-アラニン1.20g、L-プロリン0.75g、L-セリン0.45g、グリシン0.89g、L-アスパラギン酸0.15g、L-グルタミン酸0.15g、リン酸二カリウム0.46gおよび亜硫酸水素ナトリウム0.03gを注射用蒸留水に溶解して全量が150mLになるようにして、アミノ酸溶液(これをP液と称する。)を得た。次いで、ブドウ糖3

7. 50g、塩化ナトリウム0. 40g、70%乳酸ナトリウム1. 15g、グルコン酸カルシウム0. 56g、硫酸マグネシウム0. 31g、硫酸亜鉛0. 0007g、亜硫酸水素ナトリウム0. 015g、リン酸二カリウム0. 41gを注射用蒸留水に溶解して全量が350mLになるようにして、ブドウ糖溶液(これをQ液と称する。)を得た。得られたP液およびQ液に酢酸を添加してpHがそれぞれ6. 9および5. 0になるように調整した。P液およびQ液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器(図1)の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)にそれぞれP液150mLおよびQ液350mLずつを充填し、閉塞した。このP液およびQ液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

[0035] [比較例2]

L-ロイシン2. 10g、L-イソロイシン1. 20g、L-バリン1. 20g、塩酸L-リジン1. 97g、L-トレオニン0. 86g、L-トリプトファン0. 30g、L-メチオニン0. 59g、L-フェニルアラニン1. 05g、L-システイン0. 15g、L-チロジン0. 08g、L-アルギニン1. 58g、L-ヒスチジン0. 75g、L-アラニン1. 20g、L-プロリン0. 75g、L-セリン0. 45g、グリシン0. 89g、L-アスパラギン酸0. 15g、L-グルタミン酸0. 15g、リン酸二カリウム0. 87gおよび亜硫酸水素ナトリウム0. 03gを注射用蒸留水に溶解して全量が150mLになるようにして、アミノ酸溶液(これをP液と称する。)を得た。次いで、ブドウ糖37. 50g、塩化ナトリウム0. 40g、70%乳酸ナトリウム1. 15g、グルコン酸カルシウム0. 56g、硫酸マグネシウム0. 31g、硫酸亜鉛0. 0007g、亜硫酸水素ナトリウム0. 015gを注射用蒸留水に溶解して全量が350mLになるようにして、ブドウ糖溶液(これをQ液と称する。)を得た。得られたP液およびQ液に酢酸を添加してpHがそれぞれ6. 9および5. 0になるように調整した。P液およびQ液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器(図1)の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)にそれぞれP液150mLおよびQ液350mLずつを充填し、閉塞した。このP液およびQ液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

[0036] 実施例2および比較例2で調製した無菌配合製剤について、調製1週間後にそれぞれの容器に収容されているP液およびQ液を混合した。混合前の実施例2のP液およびQ液、混合前の比較例2のP液およびQ液、実施例2のP液およびQ液を混合した溶液、比較例2のP液およびQ液を混合した溶液についてそれぞれカリウム濃度を測定し、各液の処方およびカリウム濃度測定結果を表2-4に示した。尚、カリウム濃度は第十四改正日本薬局方一般試験法、液体クロマトグラフ法に基づいて測定された。

[0037] [表2]

処方 (150ml)		実施例 2		比較例 2	
P 液	組成成分	L-ロイシン	2. 1 0 g	L-ロイシン	2. 1 0 g
		L-イソロイシン	1. 2 0 g	L-イソロイシン	1. 2 0 g
		L-バリン	1. 2 0 g	L-バリン	1. 2 0 g
		塩酸 L-リジン	1. 9 7 g	塩酸 L-リジン	1. 9 7 g
		L-トレオニン	0. 8 6 g	L-トレオニン	0. 8 6 g
		L-トリプトファン	0. 3 0 g	L-トリプトファン	0. 3 0 g
		L-メチオニン	0. 5 9 g	L-メチオニン	0. 5 9 g
		L-フェニルアラニン	1. 0 5 g	L-フェニルアラニン	1. 0 5 g
		L-システイン	0. 1 5 g	L-システイン	0. 1 5 g
		L-チロジン	0. 0 8 g	L-チロジン	0. 0 8 g
		L-アルギニン	1. 5 8 g	L-アルギニン	1. 5 8 g
		L-ヒスチジン	0. 7 5 g	L-ヒスチジン	0. 7 5 g
		L-アラニン	1. 2 0 g	L-アラニン	1. 2 0 g
		L-プロリン	0. 7 5 g	L-プロリン	0. 7 5 g
		L-セリン	0. 4 5 g	L-セリン	0. 4 5 g
		グリシン	0. 8 9 g	グリシン	0. 8 9 g
		L-アスパラギン酸	0. 1 5 g	L-アスパラギン酸	0. 1 5 g
		L-グルタミン酸	0. 1 5 g	L-グルタミン酸	0. 1 5 g
		リン酸二カリウム	0. 4 6 g	リン酸二カリウム	0. 8 7 g
	安定化剤	亜硫酸水素ナトリウム 0. 0 3 g		亜硫酸水素ナトリウム 0. 0 3 g	
	pH調整剤	酢酸 適量		酢酸 適量	
	カリウム濃度	3 5 mEq/L		6 7 mEq/L	

[0038] [表3]

処方 (350ml)		実施例 2		比較例 2	
Q 液	組成成分	ブドウ糖	37.50g	ブドウ糖	37.50g
		塩化ナトリウム	0.40g	塩化ナトリウム	0.40g
		70%乳酸ナトリウム	1.15g	70%乳酸ナトリウム	1.15g
		グルコン酸カルシウム	0.56g	グルコン酸カルシウム	0.56g
		硫酸マグネシウム	0.31g	硫酸マグネシウム	0.31g
		硫酸亜鉛	0.0007g	硫酸亜鉛	0.0007g
		リン酸二カリウム	0.41g		
	安定化剤	亜硫酸水素ナトリウム	0.015 g	亜硫酸水素ナトリウム	0.015g
	pH 調整剤	酢酸	適量	酢酸	適量
	カリウム濃度	13 mEq/L		0 mEq/L	

[表4]

処方 (500ml)		実施例 2		比較例 2	
P 液と Q 液の 混合液	組成成分	L-ロイシン	2.10g	L-ロイシン	2.10g
		L-イソロイシン	1.20g	L-イソロイシン	1.20g
		L-バリン	1.20g	L-バリン	1.20g
		塩酸 L-リジン	1.97g	塩酸 L-リジン	1.97g
		L-トレオニン	0.86g	L-トレオニン	0.86g
		L-トリプトファン	0.30g	L-トリプトファン	0.30g
		L-メチオニン	0.59g	L-メチオニン	0.59g
		L-フェニルアラニン	1.05g	L-フェニルアラニン	1.05g
		L-システイン	0.15g	L-システイン	0.15g
		L-チロシン	0.08g	L-チロシン	0.08g
		L-アルギニン	1.58g	L-アルギニン	1.58g
		L-ヒスチジン	0.75g	L-ヒスチジン	0.75g
		L-アラニン	1.20g	L-アラニン	1.20g
		L-プロリン	0.75g	L-プロリン	0.75g
		L-セリン	0.45g	L-セリン	0.45g
		グリシン	0.89g	グリシン	0.89g
		L-アスパラギン酸	0.15g	L-アスパラギン酸	0.15g
		L-グルタミン酸	0.15g	L-グルタミン酸	0.15g
		リン酸二カリウム	0.87g	リン酸二カリウム	0.87g
		ブドウ糖	37.50g	ブドウ糖	37.50g
		塩化ナトリウム	0.40g	塩化ナトリウム	0.40g
		70%乳酸ナトリウム	1.15g	70%乳酸ナトリウム	1.15g
		グルコン酸カルシウム	0.56g	グルコン酸カルシウム	0.56g
		硫酸マグネシウム	0.31g	硫酸マグネシウム	0.31g
		硫酸亜鉛	0.0007g	硫酸亜鉛	0.0007g
	安定化剤	亜硫酸水素ナトリウム 0.045g		亜硫酸水素ナトリウム 0.045g	
	pH 調整剤	酢酸 適量		酢酸 適量	
	カリウム濃度	13 mEq/L		13 mEq/L	

実施例 3

[0039] 塩化ナトリウム2.27g、塩化カリウム0.075gおよび炭酸水素ナトリウム2.97gを注

射用蒸留水に溶解して全量が500mLになるようにして、溶液を得た(これをX液と称する)。次いで、塩化ナトリウム3.90g、塩化カリウム0.075g、塩化カルシウム0.02599g、塩化マグネシウム0.1027g、無水酢酸ナトリウム0.0414g、氷酢酸0.1800gおよびブドウ糖1.01gを注射用蒸留水に溶解して全量が510mLになるようにして、溶液を得た(これをY液と称する)。これらのX液およびY液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器(図1)の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)にそれぞれX液500mLおよびY液510mLずつ充填し、閉塞した。このX液およびY液を充填した容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装(図1中の符号2)を行い、無菌配合製剤を得た。

実施例3で調製した無菌配合製剤について、調製1週間後にそれぞれの容器の薬効原料含有溶液収容室A(図1中の符号4)および薬効原料含有溶液収容室B(図1中の符号5)に収容されているX液とY液を混合した。混合前の実施例3のX液およびY液、実施例3のX液とY液を混合した溶液についてそれぞれ浸透圧比を測定し、その結果を表5〜7に示した。尚、浸透圧比は第十四改正日本薬局方一般試験法、浸透圧測定法に基づいて測定された。

[0040] [表5]

実施例 3		
X 液	処方(500ml)	塩化ナトリウム 2.27g
		塩化カリウム 0.075g
		炭酸水素ナトリウム 2.97g
	組成	
	Na ⁺	148.4mEq/L
	K ⁺	2.0mEq/L
	Ca ²⁺	—
	Mg ²⁺	—
	Cl ⁻	79.7mEq/L
	HCO ₃ ⁻	70.7mEq/L
	Acetate	—
	ブドウ糖	—
	浸透圧比*	1.1

[0041] [表6]

実施例 3			
Y 液	処方(510ml)	塩化ナトリウム	3.90g
		塩化カリウム	0.075g
		塩化カルシウム	0.02599g
		塩化マグネシウム	0.1027g
		無水酢酸ナトリウム	0.0414g
		水酢酸	0.1800g
		ブドウ糖	1.01g
	組成		
		Na ⁺	130.18mEq/L
		K ⁺	2.0mEq/L
		Ca ²⁺	6.9mEq/L
		Mg ²⁺	2.0mEq/L
		Cl ⁻	141.7mEq/L
		HCO ₃ ⁻	—
		Acetate	6.9mEq/L
		ブドウ糖	2.0g/L
	浸透圧比*		1.0

(注) * : 生理食塩液に対する浸透圧比

[0042] [表7]

実施例 3			
X 液と Y 液の 混合液	処方(500ml)	塩化ナトリウム	6.17g
		塩化カリウム	0.15g
		炭酸水素ナトリウム	2.97g
		塩化カルシウム	0.2599g
		塩化マグネシウム	0.1027g
		無水酢酸ナトリウム	0.0414g
		氷酢酸	0.18g
		ブドウ糖	1.01g
	組成		
	Na ⁺	140.0mEq/L	
	K ⁺	2.0mEq/L	
	Ca ²⁺	3.5mEq/L	
	Mg ²⁺	1.0mEq/L	
	Cl ⁻	111.0mEq/L	
	HCO ₃ ⁻	35.0mEq/L	
	Acetate	3.5mEq/L	
	ブドウ糖	1.0g/L	
浸透圧比*		1.0	

(注) * : 生理食塩液に対する浸透圧比

実施例 4

[0043] 下記内容に基づいて眼灌流・洗浄剤を作製した。

A液組成成分(組成成分:塩化ナトリウム2.3207g、酢酸ナトリウム0.3g、クエン酸ナトリウム0.5002g、塩化カルシウム0.077g、塩化マグネシウム0.1001gおよび炭酸水素ナトリウム1.0514g)を注射用水中に溶解した。塩酸でpHを7.8に調整した。全量を350mLに調製し、A液を得た。A液の浸透圧比は1.0であった。

B液組成成分(組成成分:ブドウ糖0.4601g、塩化ナトリウム0.9946g、酢酸ナトリウム0.3g、塩化カルシウム0.077g、塩化カリウム0.1896gおよびオキシグルタチオン1.092g)を注射用水中に溶解した。塩酸および水酸化ナトリウムでpHを4.5に調整した。全量を150mLに調製し、B液を得た。B液の浸透圧比は1.0であった。

上室と下室の2室を有するポリフィルム製ソフトバッグ容器(図1参照)の下室側(図1の符号4)に上記A液350mLを常法に従いろ過した後充填し、上室側(図1の符号5)に上記B液150mLを常法に従いろ過した後充填し、閉塞した。容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装(図1中の符号2)を行い、該両室の隔壁を用時開通し、薬効原料を無菌的に混合できる眼灌流・洗浄剤を得た。

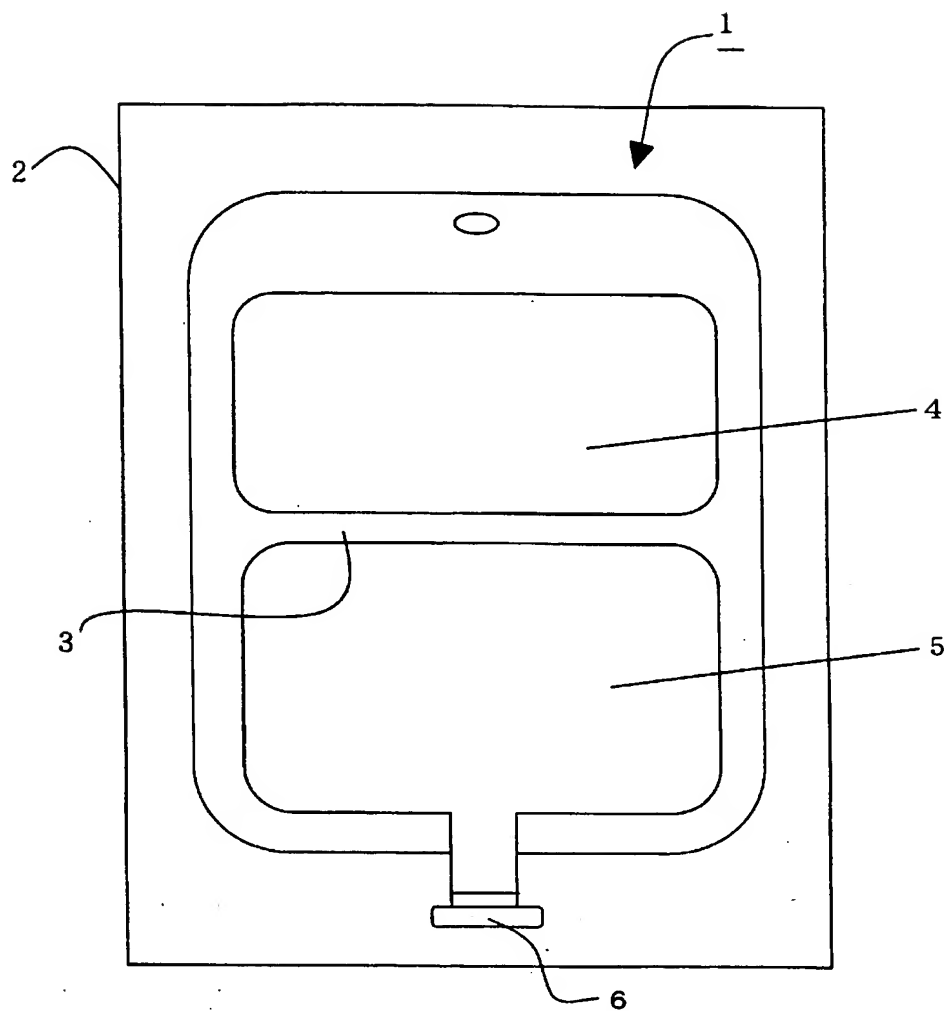
産業上の利用可能性

- [0044] 薬効原料が複数室に分配収容され、患者に投与する直前に各室に分配収容された薬効原料を各室の連通により混合することができる無菌配合製剤を投与するに際して、各室を連通することを忘れる医療過誤による生体への悪影響を抑制する無菌配合製剤を提供することができるので、2液以上を混合して用いる輸液、各種透析液、眼内灌流・洗浄液、心臓灌流液、心筋保護液、腹腔洗浄液、臓器保存剤等に利用できる。

請求の範囲

- [1] 用時混合する無菌配合製剤であつて、同一薬効原料が2室以上に分配され収容されていることを特徴とする無菌配合製剤。
- [2] 複数室が1容器に設置されているかまたは2容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする請求項1に記載の無菌配合製剤。
- [3] 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効原料含有溶液の浸透圧比が0.5〜8の範囲に調整されていることを特徴とする請求項1または2に記載の無菌配合製剤。
- [4] 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項3に記載の無菌配合製剤。
- [5] 複数室に配合され収容されている同一薬効原料がナトリウム塩または/および糖類であることを特徴とする請求項3に記載の無菌配合製剤。
- [6] 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効原料含有溶液中のカリウムイオン濃度が40mEq/L以下に調整されていることを特徴とする請求項1または2記載の無菌配合製剤。
- [7] 複数室に分配され収容された同一薬効原料がカリウム塩であることを特徴とする請求項6に記載の無菌配合製剤。
- [8] 容器が、複数室の隔壁を用時開通し、薬効原料を無菌的に混合できるプラスチック製容器であることを特徴とする請求項1〜7のいずれかに記載の無菌配合製剤

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61J1/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61J1/10, A61J3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-88582 A (JMS Co., Ltd.), 25 March, 2003 (25.03.03), Full text; all drawings (Family: none)	1-8
Y	JP 9-87182 A (Terumo Corp.), 31 March, 1997 (31.03.97), Full text; particularly, Par. No. [0013] (Family: none)	1-8
Y	WO 01/89478 A1 (GAMBRO LUNDIA AB.), 29 November, 2001 (29.11.01), Full text; all drawings & EP 1289496 A & JP 2003-534052 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 August, 2004 (13.08.04)Date of mailing of the international search report
31 August, 2004 (31.08.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007818

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 1-29262 A (Terumo Corp.), 31 January, 1989 (31.01.89), Full text; all drawings (Family: none)	1-3, 5, 8 4, 6, 7
P, X	JP 2004-154558 A (Nipro Corp.), 03 June, 2004 (03.06.04), Full text; all drawings (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61J1/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61J1/10, A61J3/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2004年

日本国登録実用新案公報 1994-2004年

日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-88582 A (株式会社ジェイ・エム・エス) 2003. 03. 25, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 9-87182 A (テルモ株式会社), 1997. 03. 31, 全文、特に段落【0013】 (ファミリーなし)	1-8
Y	WO 01/89478 A1 (GAMBRO LUNDIA A B), 2001. 11. 29, 全文、全図 & EP 1289496 A & JP 2003-534052 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 2004

国際調査報告の発送日

31. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

門前 浩一

3E 8723

電話番号 03-3581-1101 内線 6395

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 1-29262 A (テルモ株式会社), 1989. 01. 31, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-3, 5, 8 4, 6, 7
P, X	JP 2004-154558 A (ニプロ株式会社), 2004. 06. 03, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-8